

cGMPおよびcAMP上昇薬の腎血行動態および尿生成に対する作用

著者	棚橋 正幸
号	468
発行年	2003
URL	http://hdl.handle.net/10097/15231

氏 名 (本籍) ^{たな}棚 ^{はし}橋 ^{まさ}正 ^{ゆき}幸

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 4 6 8 号

学位授与年月日 平 成 15 年 6 月 18 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目

cGMP および cAMP 上昇薬の腎血行動態および尿生成に対する作用

論 文 審 査 委 員 (主 査) 教 授 福 永 浩 司

教 授 山 添 康

教 授 中 畑 則 道

論文内容要旨

心不全は「心臓が末梢臓器に必要な血液量を十分に拍出できない状態」であり、心不全患者の5年生存率は50%程度と非常に低く、多くの人の生命、活動能力を奪う疾患として認識されている。その薬物治療は運動耐容能低下や呼吸困難、動悸などの症状軽減と生命予後改善を目標としている。

細胞内情報伝達における重要なセカンドメッセンジャーである、guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) および adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) は、心機能および循環血行動態に対し直接作用を有する。cGMP 上昇薬は全身血管を拡張させ、心収縮力増加および後負荷を軽減させる。cAMP 上昇薬は心筋直接的な収縮力増加作用を示す。よって、cGMP, cAMP 上昇薬は、臨床において心不全の治療薬として用いられている。

心拍出低下時には、臓器血流量を維持するために交感神経系、レニン-アンジオテンシンやエンドセリンなどの体液因子が亢進する。心不全時には、これら代償性機構が過剰に亢進することにより、末梢血管抵抗の上昇や腎機能の低下に伴う体液貯留の貯留が心臓に更なる負荷をもたらし、長期的な病態悪化を招くことが知られている。心不全治療薬の最近の戦略として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アドレナリン β 受容体遮断薬および利尿薬など、代償性の神経体液因子の抑制、および体液貯留を抑制する機序が主流となってきている。

腎は水と電解質排泄を調節し、細胞外液量と細胞外液濃度を維持している。腎の主要な機能である尿生成機構もまた、神経体液性因子や生理活性物質により複雑に調節されている。腎において cGMP は血管拡張・ナトリウム利尿作用を有する心房性ナトリウム利尿ペプチドや内皮由来弛緩因子である一酸化窒素 (NO) のセカンドメッセンジャーとして働く。cAMP も、腎血管の内皮細胞より産生され血管拡張作用を示すプロスタグランジン (PGs) や強力な水再吸収作用を示すバソプレッシンの腎血管拡張作用や水再吸収の一部を担っている。また、両環状ヌクレオチドを産生するグアニレートシクラーゼ (GC) とアデニレートシクラーゼ (AC)、および両環状ヌクレオチドを分解する各種 PDE が腎の糸球体や尿細管において発現していることが確認されている。したがって、cGMP, cAMP が腎において腎血行動態や尿生成機構に関与すること、および、心不全治療薬である cGMP, cAMP 上昇薬が腎においても作用することが推察される。

しかしながら、心不全治療薬である cGMP, cAMP 上昇薬の腎機能に及ぼす影響は充分には解明されておらず、これら cGMP, cAMP 上昇が神経体液因子に拮抗し腎機能を改善するか否かは、心不全の治療において重要である。上記の観点から、本研究では麻酔下イヌ生体位腎を用い、cGMP および cAMP 上昇薬の腎機能ならびに神経体液因子による腎機能調節に及ぼす影響を検討し、以下の知見を得た。

可溶性 GC 活性化薬である NO ドナーが腎機能に及ぼす影響

NO ドナーである SNP (1000 ng/kg/min) および NOC7 (300 ng/kg/min) の腎動脈内持続投与により降圧が認められた。全身平均血圧の低下に伴ない、対側の vehicle 投与腎において尿量、尿中 Na 排泄量、尿中 Na 排泄率は減少した。SNP および NOC7 投与腎のこれらパラメーターは変化しないか、もしくは、その

減少率が対側の vehicle 投与腎と比べ軽度であった。したがって、NO ドナーは尿細管からの Na 再吸収を抑制し、水・Na 排泄を維持することが示唆された。SNP および NOC7 投与腎において尿中 cGMP 排泄量および腎静脈血漿中 cGMP 濃度が上昇した。したがって、NO ドナーは腎 NO-cGMP 経路を活性化することが示唆された。以上の結果より、NO ドナーは腎において NO を放出し、腎 cGMP レベルを上昇させ、尿細管における Na 再吸収を抑制することにより水・Na 排泄を促進することが明らかになった。この作用が、NO ドナー投与時の降圧による尿生成の低下を緩和していると考えられる。

cGMP 選択的 PDE (PDE5) 阻害薬である zaprinast が腎機能および神経性腎機能調節に及ぼす影響

Zaprinast (100 μ g/kg/min) の腎動脈内持続投与は腎 cGMP レベルを上昇させ、腎血流量と糸球体濾過量には影響を与えずに、尿量、尿中 Na 排泄量、尿中 Na 排泄率を増加させた。したがって、zaprinast は糸球体濾過に影響を与えずに、尿細管における Na 再吸収を抑制し、水・Na 排泄を増加させることが明らかになった。

Zaprinast (100 μ g/kg/min) の腎動脈内持続投与は低頻度 RNS による腎 NE 流出量増加反応と尿量減少反応には影響を与えずに、尿中 Na 排泄率減少反応を抑制した。したがって、選択的 PDE5 阻害薬の zaprinast は後シナプス側である尿細管において、腎交感神経活性の上昇による Na 再吸収亢進を抑制するが、水再吸収亢進には影響を与えないことが明らかになった。

AC 活性化薬である NKH477 が腎機能および神経性・体液性腎機能調節に及ぼす影響

NKH477 (30, 100, 300 ng/kg/min) の腎動脈内持続投与は腎血流量、糸球体濾過量、尿量、尿中 Na 排泄量、尿中 Na 排泄率、腎静脈血漿中 cAMP 濃度および尿中 cAMP 排泄量を用量依存的に上昇させた。以上の結果より、AC 活性化薬である NKH477 は腎 cAMP レベルを上昇させ、腎血流量と糸球体濾過を増加させること、尿細管における水・Na 再吸収も抑制することが明らかになった。

高頻度 (2 Hz) RNS は腎 NE 流出量を上昇させ、腎血流量、糸球体濾過量、尿量、尿中 Na 排泄量、尿中 Na 排泄率を減少させた。腎血流量に比べ、糸球体濾過量が大きく減少した。高頻度 RNS は輸出細動脈に比べ輸入細動脈を優先的に収縮させることにより、糸球体濾過量を低下させたと考えられる。NKH477 (300 ng/kg/min) の腎動脈内持続投与は高頻度 RNS による腎 NE 流出量増加反応と尿中 Na 排泄率減少反応には影響を与えずに、腎血流量、糸球体濾過量、尿量および尿中 Na 排泄量の減少反応を抑制した。NKH477 (300 ng/kg/min) は低頻度 RNS による腎機能の変化には影響を与えなかった。以上の結果より、AC 活性化薬である NKH477 は後シナプス側である腎血管と糸球体において、腎交感神経活性の上昇による腎血流量と糸球体濾過量の低下を抑制することにより、水・Na 排泄の低下を抑制することが明らかになった。

NKH477 (300 ng/kg/min) はエンドセリン-1 (ET-1, 2 ng/kg/min) の腎動脈内持続投与による腎血流量、尿量、尿中ナトリウム排泄量、尿中ナトリウム排泄率の減少反応には影響を与えなかった。しかし、NKH477 は ET-1 による糸球体濾過量の低下を消失させた。前節において、NKH477 は輸入細動脈の収縮による糸球体濾過量の低下を抑制した。本節においても NKH477 が ET-1 の輸入細動脈収縮作用に拮抗した結果、糸球体濾過量の減少を消失させたと考えられる。

cAMP-PDE (PDE3 および 4) 阻害薬である cilostamide および rolipram の腎機能に及ぼす影響

PDE3 阻害薬である cilostamide (0.1, 0.3, 1 μ g/kg/min) の腎動脈内持続投与は腎 cAMP レベルおよび腎機能に影響を及ぼさなかった。PDE4 阻害薬である rolipram (0.1, 0.3, 1 μ g/kg/min) の腎動脈内持続投与は腎 cAMP レベルを上昇させた。本結果は腎において PDE4 が cAMP を分解し、腎 cAMP レベルを調節していることを示唆している。

Rolipram 投与は腎血流量、糸球体濾過量、尿量、尿中 Na 排泄量を増加させた。したがって、rolipram は腎血流量と糸球体濾過量の増加に加え、尿細管における Na 再吸収を抑制することにより、腎からの水・Na 排泄を亢進させることが明らかになった。

また、シクロオキシゲナーゼ阻害薬である indomethacin (3 mg/kg + 1 mg/kg/hr, i.v.) により腎 cAMP レベルを低下させた状態において、rolipram の腎 cAMP レベル上昇作用および腎作用は減弱した。したがって、rolipram の腎作用は PGs-cAMP 経路に関与し、cAMP 分解抑制に基づく可能性が示唆された。

Rolipram (0.3 μ g/kg/min) 存在下において NKH477 の腎 cAMP レベル上昇作用と腎血流量増加作用が増強されたことより、腎において PDE4 阻害と AC 活性化の相互作用が発現することが明らかになった。一方、rolipram 存在下において、NKH477 の糸球体濾過量増加作用は抑制された。これは、PDE4 阻害下に AC を活性化することにより、輸出細動脈を拡張させるのに十分なレベルまで腎 cAMP レベルが上昇したため、輸出細動脈の拡張に伴う糸球体濾過量の低下が起こった為であると考えられる。

以上の結果より、cGMP, cAMP 上昇薬は通常状態の腎において尿細管からの Na 再吸収を抑制すること、ならびに、cAMP 上昇薬は腎血流量および糸球体濾過を亢進する作用も併せ持つことが示された。一方、神経体液因子の亢進による腎機能の低下に対して、cGMP, cAMP 上昇薬の作用部位は異なっており、cGMP 上昇薬は主に尿細管に作用し、cAMP 上昇薬は腎血管、糸球体に作用することにより拮抗することが示された。

これら腎作用は、心不全病態時に起こる体液貯留に対し抑制的に働き、心負荷を軽減させると考えられる。したがって、cGMP および cAMP 上昇薬は、従来の強心作用に加え、水・Na 排泄促進作用を併せ持つ、有効な心不全治療薬であるということが明らかになった。

審査結果の要旨

環状ヌクレオチドである、guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) および adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) の上昇薬は血管拡張作用や、強心作用を有し、臨床において心不全の治療薬として用いられている。心不全などの病態時には神経体液因子の活性化による腎機能の低下が起こる。この腎機能の低下は体液貯留を引き起こし、心不全病態を更に悪化させる。本研究は cGMP および cAMP 上昇薬の腎機能ならびに、神経体液因子による腎機能低下に対する作用を麻酔下イヌ生体位腎を用いて検討し、心不全治療薬としての cGMP および cAMP 上昇薬が腎機能改善作用の面からも有用であることを示したものである。

本論文では初めに、cGMP 上昇薬である NO ドナーと PDE5 阻害薬が腎血流量や糸球体濾過量には影響を与えずに、尿細管からのナトリウム再吸収を抑制することにより、水・ナトリウム排泄を促進することを示した。また、cGMP 上昇薬は神経終末からのノルアドレナリン遊離には影響を与えずに、ポストシナプス側である尿細管において、ナトリウム再吸収亢進に拮抗することにより、腎交感神経刺激による水・ナトリウム排泄の低下を抑制することを明らかにした。

次に、cAMP 上昇薬であるアデニレートシクラーゼ活性化薬と PDE4 阻害薬が尿細管からのナトリウム再吸収を抑制することに加えて、腎血流量および糸球体濾過量を上昇させ、水・ナトリウム排泄を促進することが示した。また、腎交感神経刺激やエンドセリンなどの神経体液因子による腎機能低下に対しても、腎血流量や糸球体濾過の減少に拮抗することにより抑制することを明らかにした。

以上の結果から、cGMP および cAMP 上昇薬は腎において水・ナトリウム排泄を促進し、神経体液因子の活性化による腎機能低下を抑制することが示された。本研究の知見は、cGMP および cAMP 上昇薬は従来から知られている心作用に加え、病態時の体液貯留を軽減させる有用な心不全治療薬であるということを示した重要な研究であると言える。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。